

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-287596

(43)Date of publication of application : 27.10.1998

(51)Int.Cl.

C07C 19/10
A61K 31/02
A61K 31/075
A61K 31/215
A61K 31/23
A61K 31/26
A61K 31/40
C07C 17/093
C07C 19/14
C07C 41/16
C07C 43/12
C07C 67/11
C07C 69/62
C07C247/04
C07C253/30
C07C255/19
C07C327/40
C07C331/04
C07D209/48

(21)Application number : 09-142498

(71)Applicant : SAGAMI CHEM RES CENTER

(22)Date of filing : 30.05.1997

(72)Inventor : FUCHIGAMI TAKAMASA
HAGIWARA TOSHINORI

(30)Priority

Priority number : 09 27524 Priority date : 12.02.1997 Priority country : JP

(54) PRODUCTION OF FLUORINE-CONTAINING COMPOUND

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To simply obtain a fluorine-containing compound by reacting an α -perfluoroalkylated alcohol with a Brønsted acid in an aprotic solvent.

SOLUTION: A perfluoroalkylsulfonic acid ester or perfluoroarylsulfonic acid ester of an α -perfluoroalkylated alcohol of the formula $R_1R_2Rf_1C-OSO_2Rf_2$ [R_1 and R_2 are each H, an alkyl, an aromatic, an aralkyl, an alkenyl or an alkynyl or R_1 and R_2 together may form a ring; Rf_1 and Rf_2 are each a perfluoroalkyl or a perfluoro aromatic] is reacted with a Brønsted acid of the formula $Mx+mQy-n$ [$Mx+$ is a metal ion or polyatomic cation; $Qy-$ is a conjugated base of the Brønsted acid QH_y ; (x), (y), (m) and (n) are each an integer satisfying the formula $xm=yn$] in a solvent such as DMF at -100 to 200° C to provide the objective fluorine-containing compound of the formula $(R_1R_2Rf_1C-y)Q$ (Q is a Brønsted acid residue). The compound can be utilized as a synthetic intermediate for medicines and agrochemicals such as anticancer agents and enzyme inhibitors and functional materials such as ferroelectric liquid crystals.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-287596

(43) 公開日 平成10年(1998)10月27日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	F I
C 0 7 C 19/10		C 0 7 C 19/10
A 6 1 K 31/02	ADU	A 6 1 K 31/02 ADU
31/075		31/075
31/215		31/215
31/23		31/23

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平9-142498	(71) 出願人	000173762 財団法人相模中央化学研究所 神奈川県相模原市西大沼4丁目4番1号
(22) 出願日	平成9年(1997)5月30日	(72) 発明者	淵上 高正 神奈川県相模原市南台6-4-12
(31) 優先権主張番号	特願平9-27524	(72) 発明者	萩原 俊紀 神奈川県相模原市南台1-9-1
(32) 優先日	平9(1997)2月12日		
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

(54) 【発明の名称】 含フッ素化合物の製法

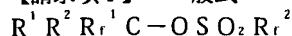
(57) 【要約】

【課題】 抗ガン剤や酵素阻害剤等の医薬品、あるいは強誘電性液晶等の機能性材料の合成中間体として有用な、含フッ素化合物の製造方法を提供する。

【解決手段】 一般式 $R^1 R^2 R^3 C - O S O_2 R^4$ で示される α -ペルフルオロアルキル化アルコールのペルフルオロアルキルスルホン酸エステルあるいはペルフルオロアリールスルホン酸エステルと、一般式 $M^+ \cdot Q^-$ で示されるブレンステッド酸塩とを、非プロトン性溶媒中で反応させることからなる、一般式 $(R^1 R^2 R^3 C -)_y Q$ で示される含フッ素化合物の製造方法。

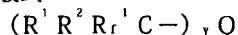
【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式



(式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ独立に、水素原子または置換基を有してもよいアルキル基、芳香族基、アラルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基を表す。また、 R^1 および R^2 はそれぞれ互いにそれらが結合している炭素原子と一体となって環を形成していてもよい。また、 R_f^1 および R_f^2 はそれぞれ独立にペルフルオロアルキル基もしくはペルフルオロ芳香族基を表す。) で示される α -ペルフルオロアルキル化アルコールのペルフルオロアルキルスルホン酸エステルあるいはペルフルオロアリールスルホン酸エステルと、一般式 $M^n \cdot Q^x$ 。

(式中、 M^n は金属イオンもしくは多原子陽イオンを表す。 Q^x はブレンステッド酸 QH_y の共役塩基を表す。 x 、 y 、 m 、 n は関係式 $xm = yn$ を満たす任意の正の整数である。) で示されるブレンステッド酸の塩とを、非プロトン性溶媒中で反応させることを特徴とする、一般式



(式中、 R^1 、 R^2 、 R_f^1 および y は上記と同じである。 Q は上記ブレンステッド酸残基である。) で示される、含フッ素化合物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は抗ガン剤や酵素阻害剤等の医薬品、あるいは強誘電性液晶等の機能性材料の合成中間体として有用な、含フッ素化合物の製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】分子内にペルフルオロアルキル基のような含フッ素原子団を有する多くの化合物は、特異な生理活性および物性を示すことが知られており、近年、新しい医薬、農薬や、強誘電性液晶など機能性材料として注目を集めている。トリフルオロメチル基をはじめとするペルフルオロアルキル基を有機化合物中に導入する方法は数多く報告されている。なかでもペルフルオロアルキルシラン類をはじめとするペルフルオロアルキルアニオン等価体をカルボニル化合物と反応させ、 α -位にペルフルオロアルキル基を有するアルコール誘導体を得る方法は、比較的安価な試薬を用い、穏和な条件で収率よく反応が進行するため、優れたペルフルオロアルキル基導入方法の一つであるということが出来る(宇根山健治、有合化、49、7、612 (1991)；R. Krishnamurtiら、J. Org. Chem., 56、984 (1991)；特開平7-118188)。また最近、光学活性な含フッ素化合物のビルディングブロックとして光学活性含フッ素エポキシドが期待されており、これは開環させることによって光学活性な α -ペルフルオロアルキル化アルコール誘導体へ導くことができ

る(特開平2-174735：C. Bussche-Hunnefeldら、Chem. Ber., 125、2795 (1992)；特開平7-165750)。

【0003】しかし、これらの方法で得られる α -ペルフルオロアルキル化アルコール誘導体は、通常のアルコールと異なり、ペルフルオロアルキル基の強い電子吸引性のために水酸基の官能基変換が進行しにくいことが知られている。たとえば、通常のアルコール類では水酸基を脱離能の高い、 p -トルエンスルホン酸を始めとするスルホン酸エステルとし、その後種々の求核試薬と反応させることによる水酸基の官能基変換や炭素-炭素結合生成が可能であり、これは有機合成化学上極めて一般的な手法である(Ed. by D. N. Jones, Comprehensive Organic Chemistry, Vol. 3, p341, Pergamon Press (1979)；T. Sato, J. Otera, Synlett, 336 (1995)；T. Sato, J. Otera, J. Org. Chem., 60, 2627 (1995))。しかし α -ペルフルオロアルキル化アルコールのスルホン酸エステルは求核攻撃を非常に受けにくく、スルホニルオキシ基を他の原子団で置換した含フッ素化合物を得ることはむずかしかった。わずかに知られている例としては、 α -トリフルオロメチル化アルコールの p -トルエンスルホン酸エステルに、系中で発生させたチオフェノールのナトリウム塩を反応させて、トリフルオロメチル基の α -位にフェニルチオ基を導入する報告があるが(J.-M. Vatele, Tetrahedron Lett., 42, 4443 (1986))、 p -トルエンスルホン酸エステルに対しては硫黄求核剤やセレン求核剤しか反応しないとされており(北爪智哉ら、フッ素の化学、p128、講談社サイエンティフィク (1993))、硫黄求核剤やセレン求核剤以外の種々の求核試薬に応用可能な方法は知られていなかった。また、同じく α -トリフルオロメチル化アルコールの p -トルエンスルホン酸エステルやトリフルオロメタンスルホン酸エステルについて、プロトン性溶媒中で加溶媒分解を行ってエステルあるいはエーテルへと変換している例も報告されているが(A. D. Allenら、J. Am. Chem. Soc., 105, 2343 (1983)；A. D. Allenら、J. Am. Chem. Soc., 115, 10091 (1993)；A. D. Allenら、J. Am. Chem. Soc., 117, 8974 (1995))、この反応はプロトン性溶媒中に限られ、非プロトン性溶媒中での汎用性の高い置換反応は知られていなかった。このように α -ペルフルオロアルキル化アルコール誘導体は、官能基変換の非常に困難な化合物であり、このことが上記のペルフルオロアルキル基導入反応の応用範囲を著しく限定し、この分野の発展に大きな障害となっていた。本発明者らはこの障害を取り除くべく検討を行った結果、フッ化物塩等の塩基性物質を共存させることで、各種の求核試薬による α -ペルフルオロアルキル化アルコールスルホン酸エステルの求核置換反応が立体選択的に進行することを見いだした(萩原俊紀、田中克巳、瀧上高正、日本化学会第70春季年会予稿集4H336)。しかし、これは各種のスルホン酸エステルに応用できる優れた方法ではあるが、求核試

薬の中には低沸点液体や気体、刺激臭や悪臭を有するものも含まれ、さらに用いる塩基性物質は吸湿性の高いものが多いといった操作上の困難さを有しており、さらに簡便な α -ペルフルオロアルキル化アルコール誘導体の官能基変換反応の開発が望まれていた。

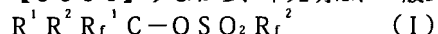
【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、従来困難とされていた α -ペルフルオロアルキル化アルコール誘導体の官能基変換反応を、安価、簡便かつ安全に達成する汎用性の高い方法を提供することにある。

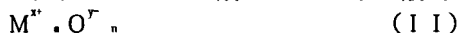
【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、従来技術が有する上記の欠点を解決すべく鋭意検討を行った結果、 α -ペルフルオロアルキル化アルコールをペルフルオロアルキルスルホン酸エステルあるいはペルフルオロアリアルスルホン酸エステルとし、求核試薬としてプレンステッド酸の塩を用いて非プロトン性溶媒中で反応を行うことにより、 α -ペルフルオロアルキル化アルコール誘導体の官能基変換反応を安価、簡便かつ安全に達成できることを見だし、本発明を完成した。

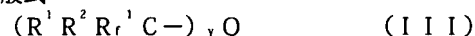
【0006】すなわち、本発明は、一般式



(式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ独立に、水素原子または置換基を有してもよいアルキル基、芳香族基、アラルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基を表す。また、 R^1 および R^2 はそれぞれ互いにそれらが結合している炭素原子と一体となって環を形成していてもよい。また、 R_f^1 および R_f^2 はそれぞれ独立にペルフルオロアルキル基もしくはペルフルオロ芳香族基を表す。)で示される α -ペルフルオロアルキル化アルコールのペルフルオロアルキルスルホン酸エステルあるいはペルフルオロアリアルスルホン酸エステルと、一般式



(式中、 M^{n+} は金属イオンもしくは多原子陽イオンを表す。 Q^{n-} はプレンステッド酸 QH_n の共役塩基を表す。 x 、 y 、 m 、 n は関係式 $xm = yn$ を満たす任意の正の整数である。)で示されるプレンステッド酸の塩とを、非プロトン性溶媒中で反応させることを特徴とする、一般式



(式中、 R^1 、 R^2 、 R_f^1 および y は上記と同じである。 Q は上記プレンステッド酸残基である。)で示される、含フッ素化合物の製造方法に関する。

【0007】

【発明の実施の形態】本発明における前記一般式(I)および一般式(III)中の、 R^1 および R^2 におけるアルキル基は、置換基を有してもよい炭素数1~20個の、枝分かれがあってもよいアルキル基またはシクロアルキル基である。芳香族基は、芳香族炭化水素基および複素環式芳香族基を示すものであり、置換基を有しても

よいフェニル基、ナフチル基、アンスリル基、ピリジル基、フリル基、チエニル基等が例示できる。アラルキル基としては、置換基を有してもよいベンジル基、ナフチルメチル基、フルフリル基、 α -フェネチル基等が例示できる。アルケニル基としては、置換基を有してもよいビニル基、 β -スチリル基、1-プロペニル基、1-ブテニル基、1-ヘキセニル基、1-オクテニル基、1-デセニル基、1-シクロヘキセニル基、アリル基、メタリル基、シンナミル基、2-ブテニル基、2-ヘキセニル基、2-オクテニル基、2-デセニル基、2-シクロヘキセニル基等を例示することができる。アルキニル基としては、置換基を有してもよいエチニル基、フェニルエチニル基、2-プロピニル基等が例示できる。また、 R^1 と R^2 がそれらが結合している原子と一体となって環を形成している場合には、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基、 α -キシリレン基等が例示できる。上記のいずれの基においても置換基としては、枝分かれがあってもよい炭素数1~10個のアルキル基、芳香族基、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、アミノ基、ニトロ基、アジド基、アシル基、ホルミル基、カルボキシル基、シアノ基、チオール基、アルキルチオ基、ホスフィノ基、シリル基等が例示できる。

【0008】前記一般式(I)および一般式(III)中の R_f^1 および R_f^2 は、炭素数1~20個の、枝分かれがあってもよいペルフルオロアルキル基、ペルフルオロシクロアルキル基もしくはペルフルオロ芳香族基であり、例えばトリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基、ヘプタフルオロプロピル基、ノナフルオロブチル基、ヘプタデカフルオロオクチル基、ヘプタフルオロイソプロピル基、ウンデカフルオロシクロヘキシル基、ペンタフルオロフェニル基等を例示することができる。

【0009】前記一般式(II)中の M^{n+} は金属イオンもしくは多原子陽イオンであり、例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム、セシウム、マグネシウム、カルシウム、バリウム、スカンジウム、チタン(III)、チタン(IV)、バナジウム、クロム、マンガン、鉄(II)、鉄(III)、コバルト、ニッケル、銅(I)、銅(II)、銀、亜鉛、カドミウム、水銀(I)、水銀(II)、ホウ素、アルミニウム、ケイ素、ゲルマニウム、スズ(II)、スズ(IV)、鉛、アンチモン、ビスマス、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、テトラブチルアンモニウム、ベンジルトリメチルアンモニウム、テトラメチルホスホニウム、テトラエチルホスホニウム、テトラブチルホスホニウム、ベンジルトリフェニルホスホニウム、トリエチルオキソニウム、トリメチルスルホニウム、ジフェニルヨードニウムの各イオン等を例示することができる。

【0010】前記一般式(II)中の Q^{n-} はプレンステッド酸 QH_n の共役塩基であり、例えば、フッ化物、塩化物、臭化物、ヨウ化物、水素化物、酸化物、硫化物、

10

20

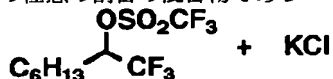
30

40

50

窒化物、アジ化物、水酸化物、水硫化物、アミド、シアン化物、シアン酸、イソシアン酸、チオシアン酸、イソチオシアン酸、硝酸、亜硝酸、硫酸、亜硫酸、硫酸水素、炭酸、炭酸水素、塩素酸、過塩素酸、臭素酸、リン酸、リン酸一水素、リン酸二水素、ホウ酸、メトキシド、エトキシド、*t*-ブトキシド、フェノキシド、チオメトキシド、チオエトキシド、チオフェノキシド、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、ステアリン酸、シュウ酸、シュウ酸水素、マロン酸、マロン酸水素、コハク酸、コハク酸水素、アジピン酸、アジピン酸水素、アクリル酸、メタクリル酸、オレイン酸、マレイン酸、マレイン酸水素、クロロギ酸、クロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、シクロヘキサンカルボン酸、ピバル酸、安息香酸、トリル酸、ナフトエ酸、フタル酸、フタル酸水素、ケイ皮酸、ニコチン酸、チオフェンカルボン酸、*S*-チオ酢酸、ジチオ酢酸、*S*-チオ安息香酸、ジチオ安息香酸、チオ炭酸、トリチオ炭酸、キサントゲン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、フェニルホスホン酸、フタルイミド、ジフェニルホスフィン酸、トリフェニルメタニド、ビス(エトキシカルボニル)メタニド、アセチル(エトキシカルボニル)メタニド、ジアセチルメタニド、アセチルシアノメタニド、ジシアノメタニド、(エトキシカルボニル)(ジエトキシホスホリル)メタニド、アセチルメタニド、ベンゾイルメタニド、2-オキソシクロヘキサニド、2-オキソシクロペンタニド、アセチリド、2-フェニルエチニド、ニトロメタニド、シクロペンタジエニド、メチルスルフィニルメタニドの各イオン等を例示することができる。

【0011】本発明は、非プロトン性溶媒中で行うことを必須の条件とする。非プロトン性溶媒としては、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトン、メチルエチルケトン、酢酸エチル、炭酸ジエチル、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、エーテル、テトラヒドロフラン(THF)、アセトニトリル、プロピオニトリル、*N,N*-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、*N*-メチルピロリジノン(NMP)、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン(DMI)、ジメチルアセトアミド(DMAc)、リン酸ヘキサメチルトリアミド(HMPA)、テトラメチル尿素(TMU)、テトラエチル尿素、*N,N'*-ジメチルプロピレン尿素(DMPU)等を例示することができる。また、溶媒は1種類の非プロトン性溶媒単一であっても、2種類以上の非プロトン性溶媒の任意の混合物であつ*



【0019】キャップ付き試験管に塩化カリウム(0.048 g, 0.64 mmol)を入れてアルゴン置換し、溶媒としてDMF(1.0 ml)を入れた後80℃とした。これにトリフルオロメタンスルホン酸1-(トリフルオロメチル)ヘプチル(0.158 g, 0.50 mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、80

*でも何ら差し支えない。

【0012】前記一般式(I)で示される α -ペルフルオロアルキル化アルコールのペルフルオロアルキルスルホン酸エステルあるいはペルフルオロアリールスルホン酸エステルの合成方法は公知(R. K. Crossland, K. L. Servis, J. Org. Chem., 35, 3195 (1970))であり、従来知られている通常の炭化水素系アルコールのペルフルオロアルキルスルホン酸エステルあるいはペルフルオロアリールスルホン酸エステルと同様の手法で容易に合成することができる。すなわち、 α -ペルフルオロアルキル化アルコールと、対応するペルフルオロアルキルスルホン酸あるいはペルフルオロアリールスルホン酸の酸塩化物もしくは酸無水物を、ピリジントリエチルアミン等の塩基の存在下、ジクロロメタン、四塩化炭素、エーテル等の反応に関与しない溶媒中で反応させればよい。

【0013】また、本発明の方法において、光学活性体の合成のために、基質のペルフルオロアルキルスルホン酸エステルあるいはペルフルオロアリールスルホン酸エステルとして光学活性のものをを用いることもできる。この場合反応は立体特異的に進行し、立体配置の反転した生成物が、基質の光学純度をほとんど損なうことなく得られる。

【0014】前記一般式(II)で表されるブレンステッド酸の塩としては、種々のものが知られており、これらの市販品を購入し、また周知の方法によって合成して用いることができる。あるいは、周知の方法によってこれらを反応系中で合成し、単離することなくそのまま反応に用いても何ら差し支えない。また、該塩の使用量は任意であるが、収率の面からは基質のペルフルオロアルキルスルホン酸エステルあるいはペルフルオロアリールスルホン酸エステルに対して1当量以上であることが好ましい。

【0015】反応温度は、-100℃ないし200℃の温度範囲を適宜選択することができるが、0℃ないし150℃の範囲が好ましい。

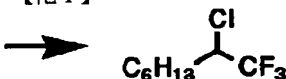
【0016】

【実施例】以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの例によってなんら限定されるものではない。

【0017】実施例 1

【0018】

【化1】



℃で5時間反応を行なった。反応混合物をエーテル/水で抽出し、エーテル層に内部標準物質としてベンゾトリフルオリドを加え、¹⁹F-NMRを測定したところ、転化率100%、転化収率43.1%で目的の2-クロロ-1,1,1-トリフルオロオクタンが生成していることが明かとなった。この

エーテル溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下加熱留去して粗生成物を得た。これから分取ガスクロマトグラフィーによって目的物を単離し、各種機器分析に付した。

2-クロロ-1,1,1-トリフルオロオクタン

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \text{TMS})$: $\delta = 0.86\text{--}0.93(\text{m}, 3\text{H}), 1.26\text{--}1.52(\text{m}, 7\text{H}), 1.56\text{--}2.09(\text{m}, 3\text{H}), 4.06(\text{dqd}, J=10.2 \text{ Hz}, 6. \ast$

$\ast 7 \text{ Hz}, 3.4 \text{ Hz}, 1\text{H})$.

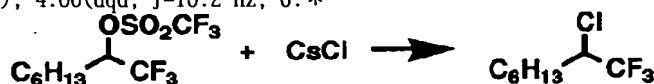
$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3, \text{CFC}_3\text{F}_3)$: $\delta = -75.29(\text{d}, J=6.7 \text{ Hz})$.

MS(EI): $m/e = 204(\text{M}^+), 202(\text{M}^+)$.

【0020】実施例 2

【0021】

【化2】



【0022】キャップ付き試験管に塩化セシウム(0.102 g, 0.60 mmol)を入れてアルゴン置換し、溶媒としてDMF(1.0 ml)を入れた後80℃とした。これにトリフルオロメタンスルホン酸 1- (トリフルオロメチル) ヘプチル(0.158 g, 0.50 mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、80℃で5時間反応を行なった。反応混合物をエーテル/水で抽出し、エーテル層に内部標準物質としてベンゾトリ※

※フルオリドを加え、 $^{19}\text{F-NMR}$ を測定したところ、転化率100%、転化収率51.0%で目的の2-クロロ-1,1,1-トリフルオロオクタンが生成していることが明かとなった。

【0023】実施例 3

【0024】

【化3】



【0025】キャップ付き試験管に臭化カリウム(0.080 g, 0.67 mmol)を入れてアルゴン置換し、溶媒としてDMF(1.0 ml)を入れた後80℃とした。これにトリフルオロメタンスルホン酸 1- (トリフルオロメチル) ヘプチル(0.158 g, 0.50 mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、80℃で5時間反応を行なった。反応混合物をエーテル/水で抽出し、エーテル層に内部標準物質としてベンゾトリフルオリドを加え、 $^{19}\text{F-NMR}$ を測定したところ、転化率100%、転化収率73.6%で目的の2-ブロモ-1,1,1-トリフルオロオクタンが生成していることが明かとなった。このエーテル溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下加熱留去して粗生成物を得た。これから分取ガスク★

★ロマトグラフィーによって目的物を単離し、各種機器分析に付した。

2-ブロモ-1,1,1-トリフルオロオクタン

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \text{TMS})$: $\delta = 0.86\text{--}0.93(\text{m}, 3\text{H}), 1.17\text{--}1.49(\text{m}, 7\text{H}), 1.54\text{--}1.73(\text{m}, 1\text{H}), 1.76\text{--}2.15(\text{m}, 2\text{H}), 4.07(\text{dqd}, J=10.5 \text{ Hz}, 7.1 \text{ Hz}, 3.5 \text{ Hz}, 1\text{H})$.

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3, \text{CFC}_3\text{F}_3)$: $\delta = -72.79(\text{d}, J=7.1 \text{ Hz})$.

MS(EI): $m/e = 248(\text{M}^+), 246(\text{M}^+)$.

【0026】実施例 4

【0027】

【化4】



【0028】キャップ付き試験管にチオシアン酸カリウム(0.118 g, 1.22 mmol)を入れてアルゴン置換し、溶媒としてDMF(2.0 ml)を入れた後80℃とした。これにトリフルオロメタンスルホン酸 1- (トリフルオロメチル) ヘプチル(0.316 g, 1.00 mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、80℃で5時間反応を行なった。反応混合物をエーテル/水で抽出し、エーテル層に内部標準物質としてベンゾトリフルオリドを加え、 $^{19}\text{F-NMR}$ を測定したところ、転化率100%、転化収率47.0%で目的のチオシアン酸 1- (トリフルオロメチル) ヘプチルが生成していることが明かとなった。このエーテル溶液から分取薄層クロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル:ヘキサン = 1:5)によって目的物を単離し、各種機器分析に付した。チオシアン酸 1- (トリフルオロメチル) ヘプチル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \text{TMS})$: $\delta = 0.89\text{--}0.92(\text{m}, 3\text{H}), 1.28\text{--}1.5$

3(m, 7H), 1.63-1.74(m, 1H), 1.81(dddd, $J=14.7 \text{ Hz}, 10.7 \text{ Hz}, 9.7 \text{ Hz}, 4.6 \text{ Hz}, 1\text{H})$, 2.08(dddd, $J=14.7 \text{ Hz}, 10.1 \text{ Hz}, 6.2 \text{ Hz}, 3.9 \text{ Hz}, 1\text{H})$, 3.43(dqd, $J=10.7 \text{ Hz}, 7.4 \text{ Hz}, 3.9 \text{ Hz}, 1\text{H})$.

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3, \text{TMS})$: $\delta = 13.90(\text{CH}_3), 22.40(\text{CH}_2), 26.13(\text{CH}_2), 27.64(\text{CH}_2), 28.30(\text{CH}_2), 31.26(\text{CH}_2), 50.08(\text{q}, {}^2J_{\text{CF}}=23.0 \text{ Hz}, \text{CH}), 108.17(-\text{SCN}), 124.84(\text{q}, {}^1J_{\text{CF}}=208.1 \text{ Hz}, \text{CF}_3)$.

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3, \text{CFC}_3\text{F}_3)$: $\delta = -71.69(\text{d}, J=7.4 \text{ Hz})$.

IR(neat): 3420, 2960, 2940, 2860, 2160(-SCN), 1460, 1260, 1170, 1130, 1110, 685 cm^{-1} .

Anal.: Calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NS}$: C, 47.98; H, 6.26; N, 6.22%. Found: C, 47.93; H, 6.38; N, 6.04%.

【0029】実施例 5

【0030】

【化5】



【0031】キャップ付き試験管にアジ化ナトリウム (0.078 g, 1.20 mmol)を入れてアルゴン置換し、溶媒としてDMF(2.0 ml)を入れた後80℃とした。これにトリフルオロメタンスルホン酸 1-(トリフルオロメチル)ヘプチル(0.314 g, 0.99 mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、80℃で5時間反応を行なった。反応混合物をエーテル/水で抽出し、エーテル層に内部標準物質としてベンゾトリフルオリドを加え、¹⁹F-NMRを測定したところ、転化率100%、転化収率80.7%で目的の2-アジド-1,1,1-トリフルオロオクタノールが生成していることが明らかとなった。このエーテル溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下加熱留去して粗生成物を得た。これか*

*ら分取ガスクロマトグラフィーによって目的物を単離し、各種機器分析に付した。

2-アジド-1,1,1-トリフルオロオクタノール

¹H-NMR(CDCl₃, TMS): δ = 0.87-0.93(m, 3H), 1.22-1.48(m, 8H), 1.68-1.87(m, 2H), 3.58-3.74(m, 1H).

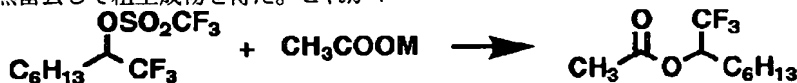
¹⁹F-NMR(CDCl₃, CFCI₃): δ = -75.82(d, J=6.9 Hz).

Anal.: Calcd. for C₈H₁₄F₃N₂: C, 45.92; H, 6.75; N, 20.09%. Found: C, 46.11; H, 6.77; N, 20.07%.

【0032】実施例 6-13

【0033】

【化6】



【0034】キャップ付き試験管に各種酢酸塩(一価金属塩の場合 0.60 mmol、二価金属塩の場合 0.30 mmol)を入れてアルゴン置換し、溶媒としてDMF(1.0 ml)を入れた後80℃とした。これにトリフルオロメタンスルホン酸 1-(トリフルオロメチル)ヘプチル(0.158 g, 0.50 mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、80℃で5時間反応を行なった。反応混合物をエーテル/水で抽出し、エーテル層のGLC分析および¹⁹F-NMRの測定を行ったところ、目的の酢酸 1-(トリフルオロメチル)ヘプチルが生成していることが明らかとなった。生成物の同定は、1,1,1-トリフルオロ-2-オクタノールと塩化アセチルから常法 ※30

20※によって合成した標品とのスペクトルの比較により行った。各種の酢酸塩について反応を行った結果を表1に示す。生成物の収率は、内部標準物質としてトリデカンを用いたGLC分析によって決定した。

酢酸 1-(トリフルオロメチル)ヘプチル

¹H-NMR(CDCl₃, TMS): δ = 0.85-0.92(m, 3H), 1.28-1.30(m, 8H), 1.74-1.92(m, 2H), 2.15(s, 3H), 5.21-5.37(m, 1H).

¹⁹F-NMR(CDCl₃, CFCI₃): δ = -77.76(d, J=6.8 Hz).

【0035】

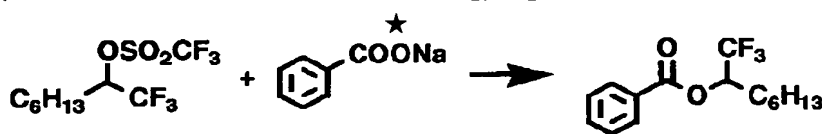
【表1】

実施例	酢酸塩(CH ₃ COOM)	転化率(%)	転化収率(%)
6	CH ₃ COOLi	100	48.7
7	CH ₃ COONa	100	50.6
8	CH ₃ COOK	100	56.1
9	CH ₃ COOCs	100	57.0
10	(CH ₃ COO) ₂ Mg	66.6	42.9
11	(CH ₃ COO) ₂ Zn	47.8	29.8
12	CH ₃ COONH ₄	100	32.6
13	CH ₃ COONBu ₄	100	46.6

【0036】実施例 14-16

【0037】

★【化7】



【0038】キャップ付き試験管に安息香酸ナトリウム (0.086g, 0.60 mmol)を入れてアルゴン置換し、溶媒(1. 50

0 ml)を入れた後80℃とした。これにトリフルオロメタンスルホン酸 1-(トリフルオロメチル)ヘプチル(0.15

11

8 g, 0.50 mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、80 °Cで5時間反応を行なった。反応混合物をエーテル/水で抽出し、エーテル層のGLC分析および¹⁹F-NMRの測定を行ったところ、目的の安息香酸 1-(トリフルオロメチル)ヘプチルが生成していることが明かとなった。各種の溶媒を用いて反応を行った結果を表2に示す。生成物の収率は、内部標準物質としてトリデカンを用いたGLC分析によって決定した。

*

実施例	溶媒	転化率(%)	転化収率(%)
14	N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)	100	44.4
15	N-メチルピロリジン(NMP)	100	56.5
16	N,N-ジメチルイミダゾリジン(DMI)	100	50.8

【0040】比較例 1

【0041】キャップ付き試験管に安息香酸ナトリウム(0.086g, 0.60 mmol)を入れてアルゴン置換し、溶媒としてDMF(1.0 ml)を入れた後80 °Cとした。これにメタンスルホン酸 1-(トリフルオロメチル)ヘプチル(0.131 g, 0.50 mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、80 °Cで5時間反応を行なった。反応混合物をエーテル/水で抽出し、エーテル層に内部標準物質としてベンゾトリフルオリドを加え、¹⁹F-NMRを測定したが、目的の安息香酸 1-(トリフルオロメチル)ヘプチルの生成は認められなかった

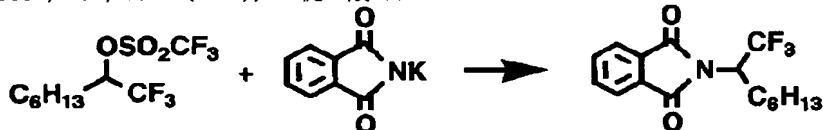
【0042】比較例 2

【0043】キャップ付き試験管に安息香酸(0.073g, ※



【0046】キャップ付き試験管にナトリウムメトキシド(0.034 g, 0.62 mmol)を入れてアルゴン置換し、溶媒としてDMF(1.0 ml)を入れた後80 °Cとした。これにトリフルオロメタンスルホン酸 1-(トリフルオロメチル)ヘプチル(0.158 g, 0.50 mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、80 °Cで5時間反応を行なった。反応混合物をエーテル/水で抽出し、エーテル層に内部標準物質としてベンゾトリフルオリドを加え、¹⁹F-NMRを測定したところ、転化率100%、転化収率38.6%で目的の1,1,1-トリフルオロ-2-メトキシオクタンが生成していることが明かとなった。生成物の同定は、参考文献 (A. E. Greene

ら, J. Am. Chem. Soc., 102, 7583 (1980)) に従い酸 ★



【0049】キャップ付き試験管にフタルイミドカリウム(0.111 g, 0.60 mmol)を入れてアルゴン置換し、溶媒

12

* 安息香酸 1-(トリフルオロメチル)ヘプチル

¹H-NMR(CDCl₃, TMS): δ = 0.86(m, 3H), 1.26-1.43(m, 8H), 1.83-1.94(m, 2H), 5.56(q, J=6.7 Hz, 1H), 7.43-7.66(m, 3H), 8.06-8.12(m, 2H)

¹⁹F-NMR(CDCl₃, CFCI₃): δ = -77.52(d, J=6.7 Hz)

【0039】

【表2】

※0.60 mmol)を入れてアルゴン置換し、溶媒としてDMF(1.0 ml)を入れた後80 °Cとした。これにトリフルオロメタンスルホン酸 1-(トリフルオロメチル)ヘプチル(0.158 g, 0.50 mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、80 °Cで5時間反応を行なった。反応混合物をエーテル/水で抽出し、エーテル層に内部標準物質としてベンゾトリフルオリドを加え、¹⁹F-NMRを測定したが、目的の安息香酸 1-(トリフルオロメチル)ヘプチルの生成は認められなかった

【0044】実施例 17

【0045】

【化8】

★化銀の存在下、1,1,1-トリフルオロ-2-オクタノールとヨウ化メチルを反応させることにより別途合成した標品とのスペクトルの比較により行った。

1,1,1-トリフルオロ-2-メトキシオクタン

¹H-NMR(CDCl₃, TMS): δ = 0.86-0.92(m, 3H), 1.26-1.44(m, 8H), 1.54-1.67(m, 2H), 3.38-3.50(m, 1H), 3.55(s, 3H).

¹⁹F-NMR(CDCl₃, CFCI₃): δ = -77.36(d, J=6.6 Hz).

【0047】実施例 18

【0048】

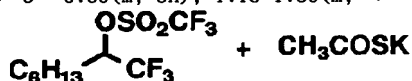
【化9】

としてDMF(1.0 ml)を入れた後80 °Cとした。これにトリフルオロメタンスルホン酸 1-(トリフルオロメチル)

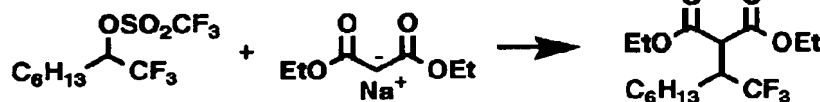
13

ヘプチル(0.158 g, 0.50 mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、80 °Cで5時間反応を行なった。反応混合物をエーテル/水で抽出し、エーテル層に内部標準物質としてベンゾトリフルオリドを加え、¹⁹F-NMRを測定したところ、転化率100%、転化収率47.0%で目的のN- {1- (トリフルオロメチル) ヘプチル} フタルイミドが生成していることが明かとなった。

N- {1- (トリフルオロメチル) ヘプチル} フタルイミド
¹H-NMR(CDCl₃, TMS): δ = 0.85(m, 3H), 1.15-1.39(m, *



【0052】キャップ付き試験管にチオ酢酸カリウム(0.069 g, 0.60 mmol)を入れてアルゴン置換し、溶媒としてDMF(1.0 ml)を入れた後80 °Cとした。これにトリフルオロメタンスルホン酸 1- (トリフルオロメチル) ヘプチル(0.158 g, 0.50 mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、80 °Cで5時間反応を行なった。反応混合物をエーテル/水で抽出し、エーテル層に内部標準物質としてベンゾトリフルオリドを加え、¹⁹F-NMRを測定したところ、転化率100%、転化収率95.7%で目的のチオ酢酸 S-1- (トリフルオロメチル) ヘプチルが生成していることが明かとなった。このエーテル溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下加熱留去して粗生成物を得た。これから分取薄層クロマトグラフィー (シリカゲル、酢※



【0055】キャップ付き試験管に水素化ナトリウム(60% in paraffin, 0.024 g, 0.60 mmol)を入れてアルゴン置換し、溶媒としてDMF(1.0 ml)を入れた後、室温で攪拌しながらマロン酸ジエチル(0.099 ml, 0.65 mmol)を滴下すると気体を発生しつつ反応し、ソジオマロン酸ジエチルが生成して均一溶液となるので、そのまま室温で1時間攪拌した。これを80 °Cとした後、トリフルオロメタンスルホン酸 1- (トリフルオロメチル) ヘプチル(0.158 g, 0.50 mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、80 °Cで5時間反応を行なった。反応混合物をエーテル/水で抽出し、エーテル層に内部標準物質としてベンゾトリフルオリドを加え、¹⁹F-NMRを測定したところ、転化率91.8%、転化収率30.6%で目的の {1- (トリフルオロメチル) ヘプチル} マロン酸ジエチルが生成していることが明かとなった。このエーテル溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下加熱留去して粗生成物を得た。これから分取薄層クロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル:ヘキサン = 1:5) によって目的物を単離し、各種機器分析に付した。

{1- (トリフルオロメチル) ヘプチル} マロン酸ジエチル

14

* 8H), 1.86-2.02(m, 1H), 2.52-2.61(m, 1H), 4.73(m, 1H), 7.73-7.94(m, 4H)

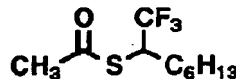
¹⁹F-NMR(CDCl₃, CFC1₃): δ = -72.90(d, J=8.1 Hz)

MS: m/z(rel. int.)= 313(M⁺, 100), 209(49), 160(41), 148(69), 130(64), 105(47), 104(27), 76(23), 41(24)

【0050】実施例 19

【0051】

【化10】



※ 酸エチル:ヘキサン = 1:20) によって目的物を単離し、各種機器分析に付した。

チオ酢酸 S-1- (トリフルオロメチル) ヘプチル

¹H-NMR(CDCl₃, TMS): δ = 0.85-0.91(m, 3H), 1.17-1.43(m, 8H), 1.51-1.70(m, 1H), 1.84-1.98(m, 1H), 2.41(s, 3H), 4.09(dqd, J= 10.1 Hz, 8.9 Hz, 3.9 Hz, 1H).

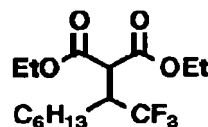
¹⁹F-NMR(CDCl₃, CFC1₃): δ = -70.87(d, J=8.9 Hz).

IR(neat): 2940, 1715(C=O), 1260, 1170, 1125, 1100, 620 cm⁻¹.

【0053】実施例 20

【0054】

【化11】



ル

¹⁹F-NMR(CDCl₃, CFC1₃): δ = -68.84(d, J=9.1 Hz).

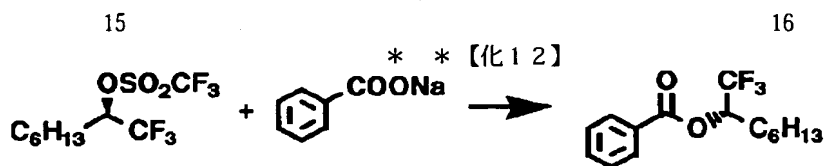
GC-MS(CI, isobutane): m/e = 327[(M+H)⁺]

【0056】比較例 3

【0057】プロトン性溶媒であるメタノール中での反応を試みた。キャップ付き試験管に金属ナトリウム(0.014 g, 0.60 mmol)を入れてアルゴン置換し、メタノール(1.0ml)を加えると気体を発生してナトリウムが溶解し、均一のナトリウムメトキシド溶液となるので、これに室温で攪拌しながらマロン酸ジエチル(0.099 ml, 0.65 mmol)を加えて室温で1時間攪拌し、ソジオマロン酸ジエチルを生成させた。これを80 °Cとした後、トリフルオロメタンスルホン酸 1- (トリフルオロメチル) ヘプチル(0.158 g, 0.50 mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、80 °Cで5時間反応を行なった。反応混合物をエーテル/水で抽出し、エーテル層に内部標準物質としてベンゾトリフルオリドを加え、¹⁹F-NMRを測定したが、目的の {1- (トリフルオロメチル) ヘプチル} マロン酸ジエチルの生成は認められなかった。

【0058】実施例 21

【0059】



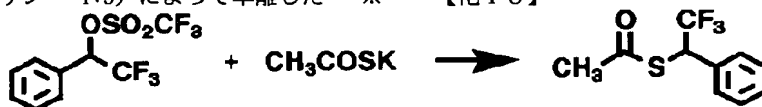
【0060】キャップ付き試験管に安息香酸ナトリウム (0.144g, 1.00 mmol)を入れてアルゴン置換し、溶媒としてDMF(2.0 ml)を入れた後、これに光学活性な(R)-トリフルオロメタンスルホン酸 1- (トリフルオロメチル) ヘプチル(0.158 g, 0.50 mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で16時間反応を行なった。反応混合物をエーテル/水で抽出し、エーテル層に内部標準物質としてトリデカンを加えてGLC分析を行ったところ、目的の安息香酸 1- (トリフルオロメチル) ヘプチルが転化率68.8%、転化収率63.4%で生成していることが明かとなった。生成物を分取薄層クロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル:ヘキサン = 1:5) によって単離した ※

※後、光学活性カラム (ダイセルCHIRALPAK AD、2-プロパノール:ヘキサン=1:400) を用いた高速液体クロマトグラフィーによって光学純度の測定を行ったところ、エナンチオマー過剰率96%以上で立体配置の反転した(S)-安息香酸 1,1,1-トリフルオロ-2-オクチルが生成していることが明かとなった。生成物の絶対配置は、(R)-1,1,1-トリフルオロ-2-オクタノールと塩化ベンゾイルから常法によって合成した(R)-安息香酸 1- (トリフルオロメチル) ヘプチルとの比較により決定した。

【0061】実施例 22

【0062】

【化13】



【0063】アルゴン置換したキャップ付き試験管に2, 2,2-トリフルオロ-1-フェニルエタノール(0.088 g, 0.50 mmol)、四塩化炭素(1.0 ml)およびトリエチルアミン(0.101 g, 1.00 mmol)を入れて0℃とし、これに攪拌しつつトリフルオロメタンスルホン酸無水物(0.169 g, 0.60 mmol)を徐々に滴下した。滴下と共に赤色油状のトリフルオロメタンスルホン酸のアミン塩が上層に分離してくるので、そのまま0℃で1時間攪拌を続けた後、下層の四塩化炭素層を分離した。これにDMF(1.0 ml)を加え、減圧下で四塩化炭素を留去して、トリフルオロメタンスルホン酸 2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチルのDMF溶液を調製した。別のキャップ付き試験管にチオ酢酸カリウム(0.069 g, 0.60 mmol)を入れてアルゴン置換し、溶媒としてDMF(1.0 ml)を入れた後、これに上記の ★

★トリフルオロメタンスルホン酸 2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチルのDMF溶液を加え、アルゴン雰囲気下、80℃で5時間反応を行なった。反応混合物をエーテル/水で抽出し、エーテル層に内部標準物質としてベンゾトリフルオリドを加え、¹⁹F-NMRを測定したところ、転化率100%、転化収率31.2%で目的のチオ酢酸 S-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチルが生成していることが明かとなった。

30 チオ酢酸 S-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル
¹⁹F-NMR(CDCl₃, CFC1₃): δ = -68.84(d, J=9.2 Hz).

【0064】実施例 23

【0065】

【化14】



【0066】キャップ付き試験管にチオシアン酸カリウム(0.058 g, 0.60 mmol)およびペンタフルオロベンゼンスルホン酸 2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル(0.203 g, 0.50 mmol)を入れてアルゴン置換し、溶媒としてDMF(1.0 ml)を加えてアルゴン雰囲気下、80℃で5時間反応を行なった。反応混合物をエーテル/水で抽出し、エーテル層に内部標準物質としてベンゾトリフルオリドを加え、¹⁹F-NMRを測定したところ、転化率97.2%、転化☆

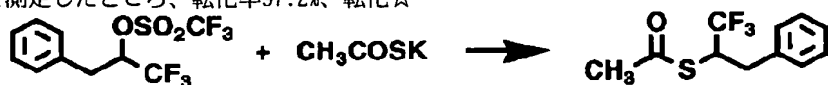
40 ☆ 収率27.0%で目的のチオシアン酸 2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチルが生成していることが明かとなった。

チオシアン酸 2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル
¹⁹F-NMR(CDCl₃, CFC1₃): δ = -68.73(d, J=7.8 Hz).

【0067】実施例 24

【0068】

【化15】

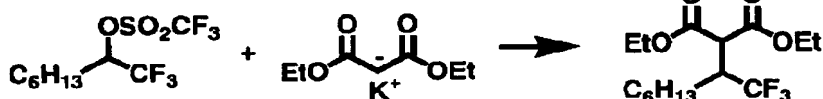


17

【0069】キャップ付き試験管にチオ酢酸カリウム(0.137 g, 1.20 mmol)を入れてアルゴン置換し、溶媒としてDMF(2.0 ml)を入れた後80℃とした。これにトリフルオロメタンスルホン酸 2-フェニル-1-(トリフルオロメチル)エチル(0.322 g, 1.00 mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、80℃で5時間反応を行なった。反応混合物をエーテル/水で抽出し、エーテル層に内部標準物質としてベンゾトリフルオリドを加え、¹⁹F-NMRを測定したところ、転化率100%、転化収率45.5%で目的のチオ酢酸 *



【0072】キャップ付き試験管に安息香酸ナトリウム(0.086 g, 0.60 mmol)を入れてアルゴン置換し、溶媒としてDMF(1.0 ml)を入れた後80℃とした。これにトリフルオロメタンスルホン酸 2,2,3,3,3-ペンタフルオロ-1-メチルプロピル(0.148 g, 0.50 mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、80℃で5時間反応を行なった。反応混合物をエーテル/水で抽出し、エーテル層に内部標準物質としてベンゾトリフルオリドを加え、¹⁹F-NMRを測定したところ、転化率100%、転化収率62.2%で目的の安息香酸 ※



【0075】キャップ付き試験管に金属カリウム(0.024 g, 0.60 mmol)を入れてアルゴン置換し、溶媒として炭酸ジエチル(1.0 ml)を入れた後、室温で攪拌しながらマロン酸ジエチル(0.99 ml, 0.65 mmol)を滴下すると気体を発生しつつ反応し、ポタシオマロン酸ジエチルが生成するので、そのまま室温で1時間攪拌した。これにトリフルオロメタンスルホン酸 1-(トリフルオロメチル)ヘプチル(0.158 g, 0.50 mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、80℃で5時間反応を行なった。反応混合物をエーテル/水で抽出し、エーテル層に内部標準物質としてベンゾトリフルオリドを加え、¹⁹F-NMRを測定したところ、転化率49.5%、転化収率72.6%で目的の {1-(トリフルオロメチル)ヘプチル} マロン酸ジエチルが生成していることが明かとなった。

【0076】実施例 27-33

【0077】キャップ付き試験管に水素化ナトリウム(6★

表3

実施例	添加溶媒	添加量(ml)	転化率(%)	転化収率(%)
27	DMF	0.047	52.2	73.0
28	DMSO	0.043	60.0	74.7
29	DMI	0.066	44.3	65.5

18

* S-2-フェニル-1-(トリフルオロメチル)エチルが生成していることが明かとなった。

チオ酢酸 S-2-フェニル-1-(トリフルオロメチル)エチル

¹⁹F-NMR(CDCl₃, CFC₃): δ = -70.60(d, J=8.5 Hz).

【0070】実施例 25

【0071】

【化16】

※ 2,2,3,3,3-ペンタフルオロ-1-メチルプロピルが生成していることが明かとなった。

安息香酸 2,2,3,3,3-ペンタフルオロ-1-メチルプロピル

¹⁹F-NMR(CDCl₃, CFC₃): δ = -129.45(dd, J=280 Hz, 16 Hz, 1F), -122.25(ddd, J=280 Hz, 7.9 Hz, 2.3 Hz, 1F), -82.51(s, 3F).

【0073】実施例 26

【0074】

【化17】

★ 0% in paraffin, 0.024 g, 0.60 mmol)を入れてアルゴン置換し、溶媒として炭酸ジエチル(1.0 ml)を入れた後、室温で攪拌しながらマロン酸ジエチル(0.99 ml, 0.65 mmol)を滴下すると気体を発生しつつ反応し、ソジオマロン酸ジエチルが生成するので、そのまま室温で1時間攪拌した。これに添加溶媒、さらにトリフルオロメタンスルホン酸 1-(トリフルオロメチル)ヘプチル(0.158 g, 0.50 mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、80℃で24時間反応を行なった。反応混合物をエーテル/水で抽出し、エーテル層に内部標準物質としてベンゾトリフルオリドを加え、¹⁹F-NMRによって転化率、および目的の {1-(トリフルオロメチル)ヘプチル} マロン酸ジエチルの転化収率を決定した。各種の添加溶媒を用いて反応を行った結果を表3に示す。

【0078】

19				
30	HMPA	0.105	73.3	71.1
31	TMU	0.072	54.3	78.0
32	テトラヒル尿素	0.114	62.2	83.8
33	DMPU	0.073	67.7	78.5

【0079】实施例 34-36

【0080】キャップ付き試験管に水素化ナトリウム(6 0% in paraffin, 0.048 g, 1.20 mmol)を入れてアルゴン置換し、溶媒として炭酸ジエチル(1.0 ml)を入れた後、室温で攪拌しながらマロン酸ジエチル(0.197 ml, 1.30 mmol)を滴下すると気体を発生しつつ反応し、ソジオマロン酸ジエチルが生成するので、そのまま室温で1時間攪拌した。これに添加溶媒、さらにトリフルオロメタンスルホン酸 1- (トリフルオロメチル) ヘプチル(0. *

* 158 g, 0.50 mmol)を加え、アルゴン雰囲気下80℃で24時間反応を行なった。反応混合物をエーテル/水で抽出し、エーテル層に内部標準物質としてベンゾトリフルオリドを加え、¹⁹F-NMRによって転化率、および目的の {1- (トリフルオロメチル) ヘプチル} マロン酸ジエチルの転化収率を決定した。各種の添加溶媒を用いて反応を行った結果を表4に示す。

【0081】

表 4

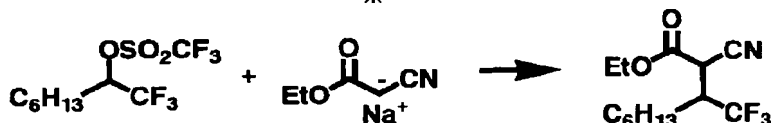
実施例	添加溶媒	添加量(ml)	転化率(%)	転化収率(%)
34	HMPA	0.105	93.8	82.6
35	テトラヒドロ尿素	0.114	85.8	86.7
36	DMPU	0.073	93.8	88.7

【0082】 实施例 37

※ 【化18】

【0083】

✱



【0084】キャップ付き試験管に水素化ナトリウム(6.0% in paraffin, 0.048 g, 1.20 mmol)を入れてアルゴン置換し、溶媒として炭酸ジエチル(1.0 ml)を入れた後、室温で攪拌しながらシアノ酢酸エチル(0.138 ml, 1.30 mmol)を滴下すると気体を発生しつつ反応し、シアノソジ酢酸エチルが生成するので、そのまま室温で1時間攪拌した。これにDMPU(0.073 ml)、さらにトリフルオロメタンスルホン酸 1- (トリフルオロメチル) ヘプチル(0.158 g, 0.50 mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、80 °Cで24時間反応を行なった。反応混合物をエーテル/水で抽出し、エーテル層に内部標準物質としてベンゾトリフルオリドを加え、¹⁹F-NMRを測定したところ、転

30★ 化率86.2%、転化収率43.4%で目的のシアノ {1-(トリフルオロメチル)ヘプチル} 酢酸エチルが生成していることが明かとなった。

シアノ {1- (トリフルオロメチル) ヘプチル} 酢酸エチル

¹⁹F-NMR(CDCl₃, CFC1₃): δ = -70.58(d, J=8.8 Hz).

【0085】

【発明の効果】本発明は抗ガン剤や酵素阻害剤等の医薬品、あるいは強誘電性液晶等の機能性材料の合成中間体として有用な、含フッ素化合物の簡便な製造方法を提供する。

★

フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁶

A 6 1 K 31/26

31/40

C O 7 C 17/093

19/14

識別記号

FI

A 6 1 K 31/26

31/40

C O 7 C 17/093

19/14

(12)

特開平 1 0－2 8 7 5 9 6

41/16

41/16

43/12

43/12

67/11

67/11

69/62

69/62

247/04

247/04

253/30

253/30

255/19

255/19

327/40

327/40

331/04

331/04

C O 7 D 209/48

C O 7 D 209/48

Z